

# LA SÉCURITÉ DE L'UTILISATEUR DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

## USER SAFETY FOR THE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Par Emmanuelle ROYER <sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 25 octobre 2007)

### RÉSUMÉ

La sécurité de l'utilisateur du médicament vétérinaire pharmaceutique ou immunologique fait l'objet d'une évaluation et d'une gestion du risque raisonnée (User Risk Assessment) lors du développement du médicament et du dossier d'AMM. La réglementation actuelle définit strictement l'utilisateur et l'approche d'évaluation étape par étape. D'une part, l'exposition au médicament est estimée. D'autre part, l'effet indésirable éventuellement rencontré est caractérisé. La résultante constitue la marge d'exposition (Margin of Exposure -MOE) qui fait l'objet d'une analyse d'acceptabilité vis-à-vis d'une marge conservatrice de sécurité. Des mesures pratiques pour réduire les risques ainsi qu'une communication du risque transparente sur l'étiquetage sont proposées.

La sécurité de l'utilisateur fait aussi l'objet d'un suivi permanent sur le terrain dans le cadre de la pharmacovigilance. L'utilisateur lui-même doit être sensibilisé sans cesse.

**Mots-clés :** utilisateur, sécurité, médicament vétérinaire, gestion du risque.

### SUMMARY

Product development and marketing application for veterinary pharmaceutical or immunological products include a « User Risk Assessment ». Current regulations strictly define the user and a stepwise approach to the evaluation of the user safety. The level of exposure to the product is estimated, and the potential hazard is identified and characterized. The corresponding Margin of Exposure (MOE) is then analyzed for acceptability compared to a conservative margin of safety. Practical measures to reduce the risks are developed and openly described on the labels.

User safety is also monitored permanently in the field through the pharmacovigilance system. Users should be kept informed on a continuous basis.

**Key words :** user, safety, veterinary medicinal product, risk management, user risk Assessment (URA).

(1) Dir Affaires Réglementaires Nouveaux Projets Pharmaceutiques Europe, MÈRIAL 29 avenue Tony Garnier -69 007 France

## INTRODUCTION

La sécurité du médicament vétérinaire est un des piliers de la réglementation du médicament vétérinaire en Europe. La réglementation repose sur des critères objectifs de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit. La sécurité de l'utilisateur a été prise en compte dans les directives européennes dès 1992 (Directives EEC1992/18 et suivantes). De plus, la société actuelle requiert une gestion des risques transparente pour le citoyen.

Cette obligation de sécurité est intégrée par les laboratoires, au cours du cycle de vie du médicament vétérinaire, depuis sa conception et son développement aboutissant au dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), puis au cours de son utilisation sur le terrain, par le biais de la pharmacovigilance et la formation continue des utilisateurs.

La réglementation actuelle définit strictement l'utilisateur, la gestion du risque au cours du développement et sur le terrain.

## DÉFINITION DE L'UTILISATEUR DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE.

L'utilisateur du médicament est une personne susceptible d'être en contact avec le médicament vétérinaire. Il peut s'agir d'un adulte ou d'un enfant (de 3 ans-pesant 15 kg), d'un professionnel du médicament ou d'un non-professionnel amené à côtoyer le médicament ou l'animal soigné.

## LA GESTION DU RISQUE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT

La sécurité de l'utilisateur conditionne les orientations prises au cours du développement comme par exemple le choix de formulation, de la forme pharmaceutique, du type de conditionnement, de sa sécurisation éventuelle mais aussi des essais expérimentaux menés à cet effet.

**Une partie du dossier sécurité de l'AMM lui est entièrement consacrée : le « User Risk Assessment » ou « URA ».**

Deux lignes directrices européennes concernant l'URA ont récemment clarifié l'approche : elles s'appliquent à toute nouvelle demande, l'une de médicaments immunologiques, l'autre de médicaments pharmaceutiques. Elles ne s'appliquent pas aux génériques. Les grandes étapes d'évaluation sont : l'estimation de l'exposition, l'identification et la caractérisation de l'effet indésirable éventuel, l'évaluation du risque, sa gestion et enfin sa communication.

### L'estimation de l'exposition

Il s'agit d'une fraction du médicament à définir, que l'utilisateur est amené à recevoir sur sa peau, dans son œil, à ingérer etc... Sont élaborés différents scénarii plausibles de mise en contact de l'utilisateur avec le médicament vétérinaire ou avec l'animal soigné. Ainsi, une exposition éventuelle au médicament va être quantifiée.

Cette exposition peut avoir lieu à l'occasion de trois étapes majeures : avant l'administration du médicament, pendant et après son administration. L'utilisateur peut en effet être en contact lors du stockage ou de la reconstitution du médicament, de l'ouverture du conditionnement ou de la manipulation de l'animal traité (en caressant le chien soigné, l'enfant qui suce son pouce après avoir caressé le chien traité).

Il peut s'agir d'une exposition lors de l'utilisation normale du médicament ou d'accidents classiques (comme l'autoinjection ; l'ingestion accidentelle, la goutte dans l'œil...). La voie d'exposition (voie dermique, voie oculaire, voie orale etc.) sera identifiée. On essaiera d'estimer précisément la dose, la durée de l'exposition, sa fréquence, par une approche théorique ou expérimentale de la mesure de l'exposition.

### L'identification et la caractérisation de l'effet indésirable éventuel

Elles consistent en l'évaluation de l'ensemble des études expérimentales déjà fournies par le dossier d'AMM (partie sécurité), avec l'objectif de définir quels types d'effets indésirables l'utilisateur serait éventuellement amené à subir. Il s'agit donc d'études toxicologiques pour les produits pharmaceutiques ou d'études de pathogénicité de la souche vaccinale (particulièrement de son caractère zoonotique) pour les produits immunologiques. Les effets locaux et systémiques seront recherchés. Des essais de dose unique mais aussi de doses répétées seront évalués. À chaque type d'essai, une dose sans effet indésirable (DSEI) observé sera déterminée.

### La caractérisation du risque pour chaque scénario

Le risque est d'ordre qualitatif (pouvoir irritant, sensibilisant...) mais aussi d'ordre quantitatif. Pour chacun des scénarii, l'exposition estimée sera comparée à la dose sans effet indésirable (DSEI) de l'essai le plus approprié scientifiquement. Par exemple, une étude de toxicité aiguë par voie orale sera l'étude appropriée pour évaluer les éventuels effets liés à une ingestion accidentelle. Si l'exposition estimée est supérieure ou égale à la DSEI, le risque est considéré comme inacceptable et l'AMM ne sera pas délivrée.

On estime ensuite l'ordre de grandeur du rapport de la DSEI sur l'exposition estimée, rapport que l'on nomme la marge d'exposition ou MOE (*Margin Of Exposure*). Cet ordre de grandeur est comparé à une marge de sécurité prédéfinie, classiquement appliquée dans l'analyse de risque. Cette marge conservatrice est généralement d'un minimum de 10 ou de 100 selon les cas. Le risque sera considéré comme acceptable si la MOE est supérieure à cette marge de sécurité. Si la MOE est légèrement inférieure, des mesures seront proposées pour y remédier. Si la MOE est nettement inférieure, la sécurité pour l'utilisateur est considérée comme inacceptable.

Prenons l'exemple d'une marge de sécurité de 10 dans un scénario donné. Si la MOE est de 10, signifiant que l'exposition

estimée est dix fois plus faible que la dose sans effet indésirable, le risque pour l'utilisateur est considéré comme acceptable. Si la MOE est de 9, l'exposition estimée étant 9 fois plus faible que la DSEI, des mesures seront proposées pour gérer le risque.

### Gestion du risque

Elle recouvre l'ensemble des mesures pratiques pour réduire les risques à un niveau acceptable pour chaque scénario. Le législateur fait une distinction entre le professionnel et le non professionnel. Il considère que le professionnel du médicament vétérinaire peut avoir accès à certaines protections, comme les gants ou les masques homologués. En revanche, le non professionnel peut difficilement se prévenir du risque, puisque que l'accès à des protections sophistiquées est plus difficile.

Certaines restrictions d'usage permettent de réduire le risque, comme la restriction de la distribution du médicament, la réduction de la taille du conditionnement, sa sécurisation, l'exclusion de groupe de personnes à risque comme les femmes enceintes ou les personnes allergiques.

### Communication du risque

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et l'étiquetage devront décrire, de manière transparente, les éventuels effets indésirables, les expositions à éviter pour minimiser les risques concernés, les mesures à prendre pour éviter l'exposition et enfin la conduite à tenir en cas d'exposition.

## LA GESTION DU RISQUE SUR LE TERRAIN

Les efforts de sécurité ne s'arrêtent pas à l'AMM du médicament. La gestion du risque est poursuivie sur le terrain.

### Pharmacovigilance

Les éventuels effets indésirables rencontrés chez l'homme font l'objet d'un suivi très précis et sont rapportés très régulièrement aux autorités de tutelle. Une enquête peut être aussi diligentée par l'Agence du Médicament Vétérinaire à l'échelon national ou européen en cas de faits nouveaux. Des mesures correctrices peuvent être mises en place très rapidement.

### Sensibilisation des utilisateurs

Il faut sans cesse sensibiliser les utilisateurs de médicaments vétérinaires par des informations adéquates comme par exemple celle de rappeler la nécessité de lire les notices. Soulignons à cet égard les initiatives du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire : publication d'un guide sur la bonne utilisation du médicament vétérinaire, participation au guide de bonnes pratiques de gestion du médicament vétérinaire de la SNGTV (Société nationale des groupements techniques vétérinaires) et autres actions de sensibilisation et de formation des vétérinaires, des éleveurs et des propriétaires d'animaux.

## CONCLUSION

La sécurité des utilisateurs du médicament vétérinaire repose sur la gestion raisonnée du risque, à tous les stades de son développement et lors de son utilisation sur le terrain.

Les effets thérapeutiques positifs confrontés aux risques liés à la qualité et la sécurité pour l'utilisateur, l'environnement, le consommateur et pour l'animal, constituent la « balance bénéfice/risque » qui est le fondement même de la réglementation du médicament vétérinaire.

## REMERCIEMENTS

*Remerciements à Philippe Gallet et Anne Cadoux pour leur aide précieuse.*

## BIBLIOGRAPHIE

- Directive EEC1992/18: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0018:EN:HTML>
- Directive EEC 2001/82 modifiée par la Directive EEC 2004/28): [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol5/consol\\_2004/veterinary\\_code.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol5/consol_2004/veterinary_code.pdf)
- Lignes directrices européennes URA: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/swp/054303en.pdf>; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/iwp/5453306enfin.pdf>

